Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN SCHWANGERSCHAFTSBEDINGTER REAKTIONEN DER RATTENLEBER

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Manfred Blinzler
aus Kronach

Würzburg, den 29. September 1972

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN SCHWANGERSCHAFTSBEDINGTER REAKTIONEN DER RATTENLEBER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Manfred Blinzler
aus Kronach

Würzburg, den 29. September 1972

Referent: Dozent Dr. med. O. Klinge
Korreferent: Prof. Dr. med. H.-W. Altmann
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 12. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
MATERIAL UND METHODIK	4
ERGEBNISSE	
1. Gewebliche und zytoplasmatische Veränderungen des Leberparenchyms während der Schwangerschaft	7
2. Veränderungen der Leberzellkerne während der Schwangerschaft	12
ERÖRTERUNG	
1. Die Schwangerschaft als physiologische Belastung der Leber	17
2. Proliferationssteigerung der Rattenleber während der Schwangerschaft	2o
3. Ursachen der gesteigerten Proliferation	22
ZUSAMMENFASSUNG	27
LITERATURVERZEICHNIS	29

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN SCHWANGERSCHAFTSBEDINGTER REAKTIONEN DER RATTENLEBER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0059

Die Veränderungen in der Morphologie und Proliferationskinetik der Leberparenchymzellen nach Teilhepatektomie (Bucher 1967, Stöcker 1968) sind gut bekannt und erlauben bereits tieferen Einblick in die Regulationsmechanismen des regenerativen Wachstums (Lit. bei Altmann 1966). Vergleichsweise wenig Genaues wissen wir über das adaptive Verhalten der Leber bei physiologischen Belastungen, zu denen auch die Schwangerschaft gezählt wird (vgl. Newton 1958, Doljanski 196o, Bucher 1967).

Hofbauer (19o8) prägte den Begriff der "Schwangerschaftsleber" auf Grund erheblich pathologischer Befunde, die er am Sektionsmaterial von vier kurz vor oder während der Entbindung verstorbener Frauen erhoben hatte. Er berichtete über mitteltropfige, zentrale Verfettung, Glykogenverarmung, intrazelluläre Gallestauung und Ektasie der Zentralvenen in der Leber. Diese schweren histomorphologischen Veränderungen sah er als Reaktion des Organs auf die schwangerschaftsbedingte Belastung an. Entsprechende Befunde wurden von keinem anderen Untersucher im Verlauf einer unkomplizierten Schwangerschaft beobachtet. Vielmehr scheint sich die Leber der schwangeren Frau histologisch nicht auffallend von einer Normalleber außerhalb der Schwangerschaft zu unterscheiden (Nixon et al. 1947, Altchek 1968), abgesehen von einer gelegentlichen, geringen Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems (Antia et al. 1958) und einer gewissen Variabilität des zellulären Fett- und Glykogengehaltes (Ingerslev u. Teilum 1945, Dietel 1947). Ultrastrukturelle Veränderungen, insbesondere vermehrtes glattes endoplasmatisches Retikulum und vergrößerte Mitochondrien, ähneln denen nach langdauernder Gabe von hormonellen Kontrazeptiva und werden überwiegend der Steroidbelastung der Leber zugeschrieben (Gonzalez et

al. 197o, Perez et al. 1971).

In der Rattenleber kommt es während der Schwangerschaft zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme (Herring 192o, Bokelmann u. Scheringer 1932, Morgan u. White 195o, Boyne et al. 1953, Stamler 1961, Frick 1962, Peters et al. 1967, Mitznegg u. Heim 1968, Wilson et al. 197o). Das Lebergewicht ist bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte vermehrt, erfährt seinen größten Zuwachs aber in der zweiten Hälfte (Abramson 1934, Beaton et al. 1954, Souders u. Morgan 1957, Paschkis u. Cantarow 1958). Auch in der teilhepatektomierten Leber vermag die Schwangerschaft eine zusätzliche Gewichtszunahme auszulösen (Gershbein 1958, Kovalenko 1968). Vergrößertes Zellvolumen (Orlova 1969, Hope 197o) und erhöhtes Gewicht werden als Ausdruck einer Arbeitshypertrophie der Leber gedeutet (vgl. Wilson et al. 197o).

Eine über die funktionelle Zellvergrößerung hinausreichende, echte numerische Hyperplasie wird zwar vermutet (vgl. Fuchs et al. 1963), konnte aber bisher nicht gesichert werden. Jedoch gibt es Zeichen der gesteigerten Proliferationstätigkeit in der Leber. Der DNS-Gehalt (Davidson u. Waymouth 1944, Kosterlitz u. Campbell 1947) und -Umsatz (Kelly et al. 1951) sind in der Leber während der Gravidität vermehrt, und in der Leber der weissen Maus (Biereigel 1938) wie in der Humanleber (Dietel 1947) ändert sich das alterstypische Kernmuster im Sinne einer Rechtsverschiebung (Bucher 1958); die Zahl der Großkerne nimmt zu, und die zweikernigen Parenchymzellen sind zum Schwangerschaftsende um die Hälfte vermehrt. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Gravidität konnte ein erhöhter Mitoseindex bei Ratten (Fuchs et al. 1963, Wilson et al. 197o) und Schafen (Campbell u. Fell 197o) nachgewiesen werden. Selbst die teilhepatektomierte Rattenleber reagiert auf die Schwangerschaft mit zusätz-

licher Steigerung der Mitoseaktivität (Kovalenko 1968).

Bemerkenswert ist, daß sich der Feinbau der Leber in der Schwangerschaft offenbar nur sehr gering ändert. Die entscheidenden Vorgänge in den Zellen äussern sich histologisch nur als leichte Zellvergrößerung und der in jüngster Zeit beobachteten gesteigerten Mitoserate. Die bisher bekannten Ergebnisse lassen jedoch kein einheitliches Bild erkennen. Sie beruhen meist auf Einzeluntersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Gravidität und wurden mit unterschiedlicher Methodik gewonnen, was einen Vergleich der Befunde zusätzlich erschwert. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die histologischen Veränderungen der Rattenleber während der gesamten Schwangerschaft aufgezeichnet, um zu prüfen, ob schwangerschaftstypische Gesetzmäßigkeiten vorhanden sind. Zunächst sind neben allgemeinen histologischen Befunden zytoplasmatische Zellveränderungen beschrieben, die einen gewissen Rückschluß auf Zeitpunkt und Ausmaß der Belastung der Leber durch die Schwangerschaft erlauben. In einem weiteren Abschnitt sollen die Reaktionen der Zellkerne während der Schwangerschaft dargestellt werden. Art und Umfang der nunmehr nachgewiesenen Proliferationssteigerung werden zusammen mit den Literaturberichten abschließend erörtert.

MATERIAL UND METHODIK

Für die Untersuchung standen 48 weibliche Sprague-Dawley Ratten laboreigener Nachzucht im Alter von 3 bis 6 Monaten (Durchschnittsalter 4,7 Monate) zur Verfügung. Die Tiere erhielten Altromin-Standard-Fertigfutter und Trinkwasser ad libitum. Die Temperatur in den mit normaler Tagesbeleuchtung ausgestatteten Räumen blieb annähernd gleich. Die Tiere wurden zum optimalen Konzeptionstermin, ermittelt nach Eckstein u. Zuckermann (1960) durch täglichen Vaginalabstrich, verpaart. Fanden sich Spermien im Abstrich des darauffolgenden Tages, so galt dieser als erster Schwangerschaftstag.

Graviden Tieren und Kontrollratten wurde im Ätherrausch der linke Leberlappen operativ entfernt (vgl. Higgins u. Anderson 1931). Der Eingriff erfolgte zum Ausschluß tageszeitlicher Schwankungen immer um 10 Uhr vormittags, er wurde auch von den graviden Tieren gut vertragen. Sie warfen meist wie vorausgesehen am 22. Tag. Bei zwei Tieren verlängerte sich die Tragzeit um einen Tag, bei einem weiteren Tier um zwei Tage. Somit stand für die Untersuchung ektomiertes Lebergewebe von vier nichtgraviden und von je vier Ratten für jeden zweiten Tag vom 5. bis 22. Schwangerschaftstag zur Verfügung. Hinzu kommen am 6. und 8. Tag ein Tier, am 18. Tag waren es 6 Tiere.

Das entnommene Lebergewebe wurde sofort in schmalen Scheiben in Carnoy- bzw. Formol-Lösung verbracht. Die Färbung für Lipide erfolgte an Formol-fixierten, 5 µ dicken Gefrierschnitten mit Sudanrot. 2 - 4 µ dicke Paraffinschnitte vom Formol-Material wurden für HE und Kresylfärbung verwendet, und vom Carnoy-fixierten

Gewebe für die Tri-PAS-Reaktion zum Nachweis von Glykogen.

Die histochemischen Befunde sind in Tabelle 2 (42 Tiere) und Tabelle 3 (39 Tiere) zusammengestellt. Dabei erwiesen sich folgende Einteilungen als angemessen: Der Glykogengehalt ist "normal", "gering diffus reduziert", oder, bei stärker peripher betonter Abnahme, "deutlich läppchenperipher reduziert". Der Nachweis sudanophiler Fettablagerungen fiel "negativ", "schwach" oder "deutlich positiv" aus.

Stichprobenartig wurde die Nukleolengröße bei der Kontrollgruppe und für den 11., 12. und 18. Schwangerschaftstag planimetrisch ausgemessen. Dabei konnte jedoch der subjektive Eindruck einer allgemeinen Nukleolenvergrößerung nicht bestätigt werden, sodaß weitere Messungen unterblieben.

Unter dem Mikroskop mit Okularzählnetz (Endvergrößerung 1ooo x) wurden von jedem Tier 2o.ooo Parenchymzellen mäanderförmig ausgezählt. Zellen ohne Kernanschnitt blieben unberücksichtigt. Eine grobe Abschätzung der Zellgröße ist mit der Zahl der Zellen pro Blickfeld möglich (vgl. Daoust u. Cantero 1959). Diese Zahl steht im umgekehrten Verhältnis zur mittleren Fläche der Parenchymzellen (Tab. 1 und Abb. 1).

Als Mitosen gelten alle Stadien von der Prophase mit aufgelöster Kernmembran und geschwundenen Nukleolus bis zur Telophase mit beginnender Zytoplasmadurchschnürung. Der Mitoseindex wird in Prozent auf drei Dezimalstellen angegeben. Die Einzelwerte, der Mittelwert für den jeweiligen Schwangerschaftstag (verglichen im t - Test mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe) und der Signifikanzgrad "p" nach der Studentverteilung

(Documenta Geigy 1960) sind in Tabelle 4 und Abb. 2 enthalten. Zu allen Mittelwerten wird ihre mittlere Fehlerbreite (syn.: Standardabweichung des Mittelwertes, Stichprobenfehler; vgl. Franke 1969) angegeben.

ERGEBNISSE

1. Gewebliche und zytoplasmatische Veränderungen des Leberparenchyms während der Schwangerschaft

In den HE gefärbten Übersichtspräparaten von vier normalen und 44 trächtigen Ratten sieht man ausnahmslos normales Lebergewebe. Die einzelnen Läppchen sind regelhaft gebaut, das Bindegewebe ist nicht vermehrt, die Periportalfelder sind nicht zellig infiltriert. Die Sinus erscheinen normal weit. Zellnekrosen treten nicht gehäuft auf. Die Zahl der Parenchymzellen pro definiertem Blickfeld ändert sich im Verlauf der Schwangerschaft (Tab. 1 und Abb. 1). Bei den Kontrolltieren liegen im Mittel 2o,8 Zellen ($\pm$ o,7) innerhalb eines Zählquadrates. Dieser Wert sinkt während der Schwangerschaft vom 7. Tag (19,5 $\pm$ 1,3 Zellen) stetig bis zum 18. Tag (15,6 $\pm$ o,9 Zellen) und steigt dann zum Schwangerschaftsende wieder an. Die Abweichungen sind vom 12. bis 2o. Tag mit $p < o,o5$ statistisch signifikant. Die verringerte Zellzahl pro Feld entspricht einer Zunahme der mittleren Zellfläche, die am 18. Tag maximal 15o % des Ausgangswertes der nichtgraviden Tiere beträgt (Abb. 1).

Der histochemische Nachweis des Leberglykogens mit der Tri-PAS-Reaktion nach Pearse an Carnoy-fixierten Schnitten war in den Präparaten der Kontrolltiere unauffällig (vgl. Tab. 2: Glykogen "normal"). Die Leberläppchen enthalten gleiche Mengen von Glykogen, das innerhalb der einzelnen Läppchenabschnitte nicht bevorzugt abgelagert wird. Nahezu jede Parenchymzelle ist gefüllt mit körnigem bis scholligem, PAS-positiven Material. Die Substanzflucht ist subkapsulär besonders ausgeprägt.

	Schwangerschaftstage					
	K	5	7	9	11	12
X	19,9	16,8	17,9	18,4	15,9	16,4
	2o,o	22,2	18,1	19,7	18,8	16,4
	2o,4	22,3	18,4	2o,4	2o,5	18,7
	22,7	24,o	23,4	2o,7	22,6	19,2
M	2o,8	21,3	19,5	19,8	19,5	17,7
$s_M \pm$	o,7	1,6	1,3	o,2	1,4	o,7
p <	--	o,98	o,7	o,8	o,5	o,o25

	Schwangerschaftstage				
	14	16	18	2o	22
X	14,2	11,6	14,2	12,o	15,8
	16,7	16,o	14,5 14,9	16,7	18,o
	16,7	17,1	15,o	17,6	19,3
	2o,7	18,8	15,3 19,8	18,8	23,7
M	16,9	15,9	15,6	16,3	19,2
$s_M \pm$	1,2	1,5	o,9	1,5	1,7
p <	o,o5	o,o5	o,oo1	o,o25	o,4

Tab. 1: Zellzahl X pro Blickfeld in Abhängigkeit vom Schwangerschaftstag, M = Mittelwert, s_M = Standardabweichung des Mittelwertes, p = Signifikanzgrad

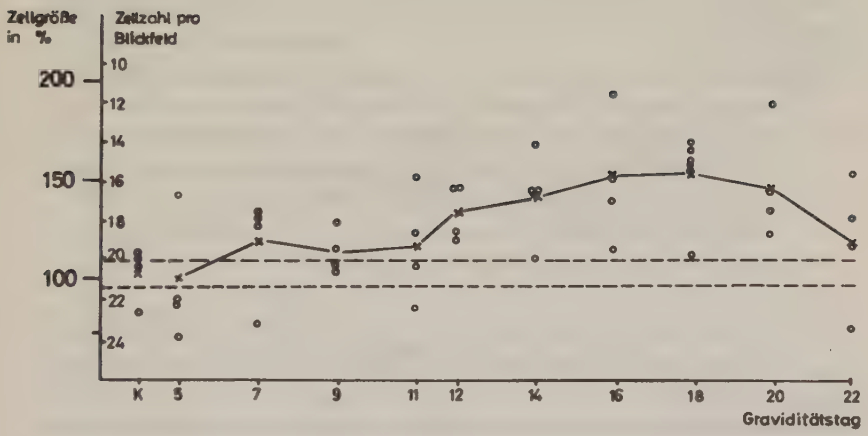

Abb. 1: Zellzahl pro definiertem Blickfeld in Abhängigkeit vom Schwangerschaftstag (Ordinate, rechts). Zunahme der Zellgröße in %; durchschnittliche Zellgröße der Kontrollen = 1oo % (Ordinate,links). Einzelwerte als Kreise, x——x Mittelwerte, ----- Standardabweichung des Mittelwertes der Kontrolltiere.

	Schwangerschaftstage												
Glykogen	K	5	6	7	8	9	11	12	14	16	18	2o	22	5-22
normal	4	4	1				1	3		1	2	6	4	3	25
gering diffus reduziert					3	1	2	1	2		2			1	12
deutlich l.peripher reduziert									2	3					5

Tab. 2: Glykogennachweis (nach Pearse) im Leberparenchym der Ratte.
Die Zahlen bezeichnen die Anzahl der Tiere mit dem entsprechenden histologischen Befund.
K = Kontrollgruppe

	Schwangerschaftstage												
Lipoide	K	5	7	8	9	11	12	14	16	18	2o	22	5-22
negativ	3	1			2	1	2	3	2	3	3	2	19
schwach positiv	1	2	3	1	1	2		1	1	2		1	14
deutlich positiv		1	1		1	1	2						6

Tab. 3: Sudanophile Fettablagerung im Leberparenchym der Ratte.
Die Zahlen bezeichnen die Anzahl der Tiere mit dem entsprechenden histologischen Befund.
K = Kontrollgruppe

Ebenso ist am 5. und 6. Tag der Schwangerschaft das Glykogen noch normal verteilt. Ab dem 7. Tag nimmt es gering ab. An den folgenden Tagen sind vereinzelt Zellen, die regellos über die Läppchen verstreut sind, ganz entleert. Betont läppchenperipher schwindet das Glykogen nur am 12. Tag bei zwei und etwas ausgeprägter am 14. Tag bei drei Tieren. Ab dem 18. Tag weicht der Befund nicht von dem der Kontrolltiere ab. Auch in den sich teilenden Zellen ist in den frühen Mitosephasen Glykogen zu beobachten.

Während der Gesamtdauer der Gravidität sind die Befunde wenig gesetzmäßig verteilt (Tab. 2). Vom 5. bis 22. Tag entspricht der hepatozelluläre Glykogengehalt in 25 Fällen dem der Kontrolltiere, zwölfmal ist er gering vermindert. Nur bei insgesamt 5 Ratten am 12. und 14. Tag ist er deutlich erkennbar läppchenperipher reduziert.

Sudanophiles Material wird im Leberparenchym der Ratte während der Schwangerschaft unterschiedlich abgelagert (Tab. 3). Bei 19 graviden und drei nichtgraviden Tieren verlief der Nachweis negativ. Bei 14 trächtigen und einer Kontrollratte sind Lipide "schwach positiv" nachzuweisen; ganz vereinzelt sieht man fein- bis mittelgroße, intrazelluläre Fetttropfen, grobe Tropfen sind äußerst selten. Nur in sechs Lebern ist Fett gering vermehrt. Hier wechselt die Tropfengröße ohne Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schwangerschaft von vorwiegend fein und mittel bis grob. Der 7. und 12. Tag sind auffällig gekennzeichnet durch zahlreiche sudanpositive Zellen, die über die Läppchen diffus verteilt sind, in der Läppchenperipherie jedoch etwas gehäuft vorkommen. Fettablagerungen während der Mitose wurden nicht beobachtet.

In der Kresylfärbung erscheint das basophile Ergastoplasma in Schollen gelagert, die sich vermutlich in Ab-

hängigkeit vom Glykogengehalt der Zelle auflockern. Dies ist in einigen Präparaten in der Läppchenperipherie besonders deutlich und kann eine diffuse Basophilie des Zytoplasmas vortäuschen.

2. Veränderungen der Leberzellkerne während der Schwangerschaft

Zu Beginn der Gravidität ist die Kernstruktur im Vergleich mit den Kontrolltieren unverändert. Die Kerne sind feinnetzig gebaut, Heterochromatin und Nukleolen gut sichtbar. Am 11. und 12. Tag, vereinzelt auch am 18. Tag, erscheint ein Teil der Nukleolen vergrößert. Eine Ausmessung der Nukleolendurchmesser ergab für die genannten Tage jedoch keine deutlich faßbare Zunahme des mittleren Durchmessers über den Wert der Kontrollgruppe. Die Zahl vergrößerter Nukleolen ist zu gering, als daß der Durchschnittswert in einem statistisch belegbaren Ausmaß verändert wird.

Die Schwankungen des hepatozellulären Mitoseindex während der Schwangerschaft sind in Kurvenform aufgezeichnet (Abb. 2). Dabei ändern sich die Mittelwerte der Tagesgruppen in Abhängigkeit vom Graviditätstermin. Bereits am 5. Tag ist die Mitoseaktivität im Leberparenchym gering erhöht. Eine erste, noch flache Mitosewelle erreicht ihren höchsten Wert von o,o43 % (± o,o17) am 9. Tag. Ab dem 12. Tag folgt ein kräftiger Anstieg, der am 18. Tag ein Kurvenmaximum mit o,1o7 % (± o,o36) bewirkt. Es ist mit $p < o,o125$ signifikant. Anschließend fällt der Wert am 2o. Tag steil ab. Unmittelbar vor dem Wurftermin sind Mitosen nicht mehr häufiger als bei der Kontrollgruppe.

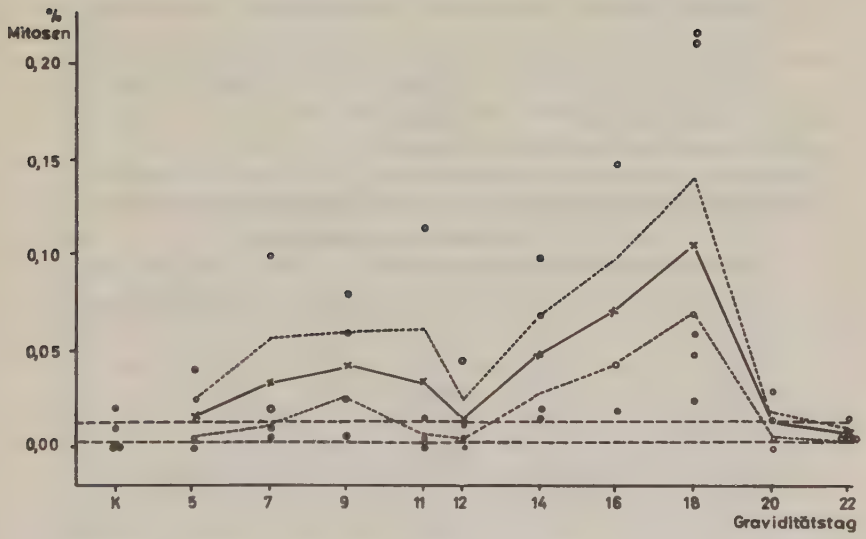

Abb. 2: Mitoseindex in % in Abhängigkeit vom Schwangerschaftstag.
Einzelwerte als Kreise, x——x mittlerer Mitoseindex in der Leber gravider Tiere, ... Standardabweichung der Mittelwerte während der Schwangerschaft, ---- Standardabweichung des Mittelwertes der Kontrolltiere K.

	Schwangerschaftstage						
	K	5	6	7	8	9	11
X	o,ooo o,ooo o,o1o o,o2o	o,ooo o,oo5 o,o15 o,o4o	o,o3o	o,oo5 o,o1o o,o2o o,1oo	o,o1o	o,oo5 o,o25 o,o6o o,o8o	o,ooo o,oo5 o,o15 o,115
S_x n	o,o3o 4	o,o6o 4	o,o3o 1	o,135 4	o,o1o 1	o,17o 4	o,135 4
M $s_{M\pm}$	o,oo8 o,oo5	o,o15 o,oo9		o,o34 o,o23		o,o43 o,o17	o,o34 o,o28
p <	--	o,25		o,15		o,o5	o,2o

	Schwangerschaftstage						
	12	14	16	18	2o	22	5-22
X	o,ooo o,oo5 o,o1o o,o45	o,o15 o,o2o o,o6o o,1oo	o,o2o o,o45 o,o7o o,15o	o,o25 o,o5o o,o6o o,o7o o,215 o,22o	o,ooo o,oo5 o,o15 o,o3o	o,oo5 o,oo5 o,oo5 o,o15	
S_x n	o,o6 4	o,195 4	o,285 4	o,64 6	o,o5 4	o,o3 4	1,83 44
M $s_{M\pm}$	o,o15 o,o1o	o,o49 o,o2o	o,o71 o,o28	o,1o7 o,o36	o,o13 o,oo7	o,oo8 o,oo3	o,o42 o,oo8
p <	o,3o	o,o5	o,o5	o,o125	o,3o	o,99	o,o5

Tab. 4: Mitosehäufigkeit in Prozent im Leberparenchym der Ratte während der Schwangerschaft. S_x = Summe der Einzelwerte X, n = Anzahl der Tiere pro Tag. Mittelwert M der Tagesgruppe und die Standardabweichung s_M, verglichen im t-Test mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe K, p = Signifikanzgrad

Die Mitoserate der gesunden Leber der erwachsenen Kontrollratten ist außerordentlich niedrig. In 2o.ooo ausgezählten Parenchymzellen fanden sich bei zwei Tieren keine Mitosen, bei einem Tier zwei und bei einem weiteren vier. Daraus errechnet sich der Mittelwert von o,oo8 % (± o,oo5) für die Kontrollgruppe. In der Schwangerschaft liegt die Streubreite der Einzelwerte zwischen null und 44 Mitosen auf 2o.ooo Zellen. Der Maximalwert beträgt o,22 % bei einem Tier am 18. Tag. Für die gesamte Dauer der Gravidität ergibt sich aus 44 Einzelwerten ein mittlerer Mitoseindex von o,o42 % (± o,oo8). Diese Erhöhung der Mitoserate um mehr als das fünffache ist mit $p < o,o5$ statistisch signifikant (Tab. 4).

Entsprechend der Dauer der einzelnen Mitosestadien sind von den Teilungsformen die Pro- und Metaphasen am häufigsten zu finden. Infolge der niedrigen Mitoserate ist es aber nicht möglich, die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Teilphasen statistisch genau zu erfassen. Auffallend ist jedoch der Anteil gestörter Mitosen bei gesteigerter Mitoseaktivität. In den Prophasen sind häufig verklumpte Chromosomen zu sehen. Die Metaphasen-und Anaphasenstörungen gehen meist mit verklebten oder aberrierenden Chromosomen einher. Gelegentlich folgt daraus eine unvollständige Einordnung in die Äquatorialplatte, gehemmte Chromosomenwanderung und asymetrische Verteilung mit Brückenbildung in den Anaphasen. Mitosen zweikerniger Zellen kommen selten vor. Sie verlaufen normal oder aber zeigen die beschriebenen Störungen. In einer doppelkernigen Zelle befand sich der eine Kern bereits in der frühen Prophase, während der zweite noch nichts davon erkennen ließ. Tripolare Mitosen bildeten eine Ausnahme.

Die histologischen Befunde ergeben, daß die gravide Ratte über eine im wesentlichen normale Leber verfügt.

Der hepatozelluläre Fett- und Glykogengehalt schwankt in geringem Umfang unabhängig vom Graviditätstermin. Wesentliche Veränderungen der zytoplasmatischen Basophilie und der Nukleolen sind nicht nachzuweisen. Allerdings sind die Parenchymzellen während der Schwangerschaft deutlich vergrößert, ihre Mitoseaktivität ist gesteigert. Diese Veränderungen sind statistisch signifikant und zeigen eine gewisse Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schwangerschaft. Auffallend ist der Anteil gestörter Karyokinesen.

ERÖRTERUNG

1. Die Schwangerschaft als physiologische Belastung der Leber

Eine normale Schwangerschaft beeinträchtigt nach Sherlock (1968) die Leber in keiner Weise, während nach Hofbauer (1908) für schwere histomorphologische Veränderungen in der Leber die Gravidität verantwortlich zu machen ist. Tatsächlich erfährt offenbar die Parenchymzelle weder eine Stoffwechselschädigung noch eine metabolische Überlastung. Mit verschiedenen Untersuchungsmethoden lassen sich nur feinere Abweichungen feststellen, die den physiologischen Schwankungsbereich nicht verlassen.

Daß auffallende histologische Leberveränderungen bei unseren trächtigen Ratten fehlen, stimmt mit den Literaturberichten über die Humanleber überein (Ingerslev u. Teilum 1945, Nixon et al. 1947, Antia et al. 1958), muß freilich nicht unbedingt einen funktionellen Leberschaden ausschließen (Gru et al. 1959). So können Leberbiopsien, die während einer Präklampsie durchgeführt werden, lichtmikroskopisch normales Gewebe zeigen (Altchek 1968). Klinisch-chemisch findet sich jedoch im Schwangerenserum kein Anhalt für eine Leberzellschädigung (Friedberg 1960 u. 1962, Farber et al. 1966, Székely u. Fritzsch 1969). Die exkretorische Leberfunktion ist nach den Ergebnissen der üblichen Labormethoden nicht verändert, durch einen modifizierten Test ist lediglich ein geänderter Exkretionsmechanismus von Bromsulphthalein nachzuweisen (Tindall u. Beazley 1965). Die maximale Bilirubinausscheidung, gemessen an der Ratte (Shibata et al. 1966), bleibt normal.

Die Ergebnisse der chemischen Analyse der Gesamtleber sind uneinheitlich. Eine Deutung der widersprüchlichen Befunde ist wegen der unterschiedlichen Methodik, mit der sie gewonnen wurden, schwer möglich. Der Glykogengehalt der Rattenleber wird mit fortschreitender Gravidität entweder als deutlich vermindert beschrieben (Bokelmann u. Scheringer 1933, Campbell u. Kosterlitz 1949, Hagermann 1962, Amano 1967) oder aber als erhöht angegeben (Burt u. Kimel 1957, Mitznegg u. Heim 1968). Auch im Lipoidgehalt der Leber ist keine schwangerschaftstypische Abhängigkeit zu erkennen. Bokelmann u. Scheringer (1933), McKay u. Kannitz (1963) und Wilson et al. (197o) haben in der Schwangerschaft einen erhöhten Fettgehalt der Rattenleber gefunden, während er nach Souders u. Morgan (1957) beim Vergleich mit nichtträchtigen Tieren unverändert bleibt. Im Gegensatz hierzu sprechen biochemische Untersuchungen für eine Steigerung verschiedener Reaktionsabläufe, die sich möglicherweise auch auf den Fett- und Glykogengehalt der mütterlichen Leber auswirken können: Die Aktivität der Enzyme des Embden-Meyerhof-Weges in der Leber ist zum Schwangerschaftsende hin deutlich gesteigert (Rathgen et al. 197o), was als Hinweis auf verstärkte Glykolyse bei offenbar unveränderter Glykogensynthese (Burt u. Kimel 1957) verstanden werden könnte. Das vermehrt anfallende Pyruvat geht in den Lipidstoffwechsel ein (Hagermann 1962).

Der zelluläre Fett- und Glykogengehalt unterliegt bereits in der normalen Rattenleber physiologischen Schwankungen (Holmquist 1931, Holmgren 1936). Als Ursachen der wechselnden Glykogenverteilung im Leberläppchen werden jahreszeitliche Einflüsse (Müller et al. 1966) und weitere Umweltsfaktoren wie Raumtemperatur, Futter oder Stallwechsel, die wahrscheinlich über die Nebennierenrinde wirken (Ehrenbrand et al. 1958), angenommen.

Auch die Umstellungen im mütterlichen Stoffwechsel, Hormon- und Mineralhaushalt (Newton 1958, Deanesly 1966, Samaan et al. 1969), die vorwiegend zu Beginn der Gravidität erfolgen, zeigen eine weitgestreute Interferenz mit normalen physiologischen Vorgängen (Hytten 1968). Elert (1949) sieht in der Labilität des Leberglykogens während der Frühschwangerschaft den Ausdruck einer noch nicht endgültig vollzogenen Anpassung der Mutter an die Lebensgemeinschaft mit dem Feten. Die festgestellte geringe Variabilität im histochemischen Bild (Tab. 2 u. 3) ist daher nicht ungewöhnlich (vgl. Biereigel 1938, Ingerslev u. Teilum 1945, Dietel 1947), sie dürfte für den Ablauf der Gravidität normal und jedenfalls bedeutungslos sein.

Erheblicher Glykogenschwund und Verfettung der Leberzelle sind als präparative Umgestaltung nach Teilhepatektomie (Bade 1964, Altmann 1966, Bucher 1967, Klinge 1969) oder als Folge toxischer Einwirkungen (Doljanski 1960) bekannt. Ihr Nachweis während der Schwangerschaft ist jedoch immer als pathologisch zu werten. Die gegensätzlichen Beobachtungen Hofbauers (1908) sind darin begründet, daß er ausschließlich Sektionsmaterial von Frauen mit gestörtem, pathologischem Schwangerschaftsablauf zur Verfügung hatte. Auch bei den Fällen von Palo u. Stoppelli (1960) und von Campbell u. Fell (1970) deuten zahlreiche Parenchymnekrosen, wie sie auch nach unphysiologischen Progesterongaben gesehen werden (Dietel 1962, Tóth 1964, Craig 1968), und zellige Infiltrate auf zusätzliche Schäden hin. Infolge ungenügender Auswahl des Materials wurden hier krankheitsbedingte Abweichungen in die Erörterung physiologischer Vorgänge einbezogen.

Die normale Gravidität bedingt für die Leber lediglich eine physiologische Steigerung üblicher Stoffwechsel-

abläufe, die allerdings histologisch und histochemisch nur schwer zu fassen ist, biochemischen Untersuchungen zufolge aber doch sicher besteht (Folley u. Greenbaum 1947, Burt u. Kimel 1957, Hagermann 1962, Harding et al. 1966, Rathgen et al. 197o).

2. Proliferationssteigerung der Rattenleber während der Schwangerschaft

Die Mitoseaktivität im Leberparenchym gesunder Ratten ist vom Alter des Tieres abhängig. Das nach der Geburt vorherrschende exponentielle Wachstum (Post u. Hoffmann 1964) wird allmählich vom Ersatzwachstum abgelöst, DNS-Synthese und Zellproliferation erreichen nach dem zweiten bis dritten Monat ein "steady-state-plateau" (Stöcker et al. 1964, Schneider 197o). Im histologischen Bild sieht man von diesem Zeitpunkt ab das typische Kernmuster der ausgereiften Leber (McKellar 1949, Alfert u. Geschwind 1958, Carriere 1962). Die Literaturangaben über die Mitoserate der erwachsenen Rattenleber schwanken je nach ausgezählter Zellzahl und Versuchsanordnung um mehr als eine Zehnerpotenz. Teir u. Ravanti (1953) fanden in 1o.ooo Parenchymzellen überhaupt keine Teilungsfigur, während Daoust u. Molnar (1963) eine Mitosehäufigkeit von o,o4 % angeben. Für die Ratte gilt heute im allgemeinen ein Durchschnittswert von ein bis zwei Mitosen auf 1o.ooo Leberzellen, was einer Mitoserate von o,o1 bis o,o2 % entspricht. Unsere Kontrollgruppe bewegt sich mit o,oo8 % $\pm$ o,oo5 (Tab. 4) im Rahmen der bisher mitgeteilten Werte (vgl. auch Doljanski 196o, Altmann 1966, Steiner 1966, Bucher 1967, Stöcker 1968, Carriere 1969).

Nach Carriere (1967) ist die individuelle Streubreite der Mitoserate innerhalb einer bestimmten Tiergruppe

größer als bisher angenommen wurde, ihre Ursache jedoch weitgehend unklar. Auf diese vorgegebene, natürliche Streubreite trifft während der Gravidität der Proliferationsschub mit einer Steigerung der Mitoserate um das fünffache (Tab. 4). Das erklärt rein statistisch die weit voneinander abweichenden Einzelwerte innerhalb einer Tagesgruppe und die mitunter geringe Signifikanz der Tagesmittelwerte einer Gruppe.

Trotz der starken individuellen Schwankungen zeigt der mittlere Mitoseindex eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schwangerschaft (Abb. 2). Die Ergebnisse von Fuchs et al. (1963) und Wilson et al. (1970) sind methodisch nicht vergleichbar, doch lassen auch sie erkennen, daß zum Ende der Gravidität vermehrt Mitosen auftreten. Berichte über einen gesteigerten DNS-Gehalt der Rattenleber vornehmlich in der zweiten Schwangerschaftshälfte (Kosterlitz u. Campbell 1947, vgl. auch Montreuil u. Capron 1966) sind hier kaum zu verwerten, da sie, auf biochemischem Weg gewonnen, die verschiedenen Zellarten des Lebergewebes nicht berücksichtigen. Denn auch die Aktivität des RES ist während der Gravidität erhöht (Nicol et al. 1964) und der vermehrte Einbau markierter Vorläufer in die Leber-DNS erfolgt unter Östrogeneinfluß bevorzugt in die Zellen des RES (Song et al. 1969). Erst weitere autoradiographische Untersuchungen könnten Aufklärung bringen, welcher Zellgruppe in der Leber der Hauptanteil an der DNS-Vermehrung zuzuschreiben ist. Die mit zunehmender Schwangerschaft deutlich sichtbare Epithelvergrößerung (Abb. 1 und Tab. 1) zusammen mit den übrigen histologischen, histochemischen und biochemischen Veränderungen spricht zunächst nur für eine funktionelle Steigerung der Zellaktivität. Präparative prämitotische Umgestaltungen sind schwer davon abzugrenzen. Quantitativ spielen sie sicher keine Rolle, da der Mitoseindex zwar gegenüber der Norm

signifikant, aber insgesamt doch nur wenig erhöht ist.

Daß Mitosestörungen auftreten, beruht auf der Stellung der Leberzellen als "stabile Elemente" im Rahmen der proliferierenden Systeme. Die Leberzelle ist zwar teilungsfähig, aber nicht zu jeder Zeit teilungsbereit (Altmann 1966), d. h. sie bedarf eines Wachstumsimpulses um ihren Arbeitsstoffwechsel auf den Teilungsstoffwechsel umzustellen, was nicht immer vollständig gelingt. Das verstärkte Auftreten pathologischer Mitoseformen ist somit Zeichen der gesteigerten Proliferation und Ursache der charakteristischen Verschiebung des Kernmusters mit Polyploidisierung (Hope 197o) und Zunahme der Zahl der zweikernigen Leberzellen (Biereigel 1938, Dietel 1947). Der mitotische Entstehungsmechanismus gilt heute als weitgehend gesichert (Beams u. King 1942, Altmann 1966, Tschermak-Woess 1971). Durch Störungen im Ablauf der Karyokinese entstehen je nach Zeitpunkt unterschiedliche Restitutionskerne (Altmann et al. 1966, Klinge 1968): Fehlende Zytokinesen liefern zweikernige Zellen, während mangelhafte Spindelbildung in den frühen Mitosephasen die Ploidiestufe des postmitotischen Kernes erhöht.

3. Ursachen der gesteigerten Proliferation

Die Schwierigkeit bei allen Untersuchungen von Organen gravider Tiere liegt darin, daß die Schwangerschaft keine genau zu definierende Größe ist (Frick 1962). Im Gegensatz zum begrenzten experimentellen Eingriff ist sie für den graviden Organismus ein Ereignis mit vielen, für den Beobachter oft nicht überschaubaren Variablen, das sich zudem über einen längeren Zeitraum, bei der Ratte über 21 Tage, erstreckt. Schon die gesunde Leber nichtgravider Ratten reagiert sehr empfindlich

auf physiologische Änderungen des äußeren oder inneren Milieus. Ein Wechsel der Fütterungsbedingungen (Leduc 1949, Peters 1962 a, Talarico et al. 1971) oder der Außentemperatur (Peters 1962 b) löst in der Leber vermehrt Mitosen aus, deren Zahl noch in Abhängigkeit von der Tageszeit rhythmisch schwankt (Peters 1962 a, Hevesy 1965). Diese Faktoren wurden bei unserer Untersuchung durch Versuchsanordnung und Methodik ausgeschaltet. Unmittelbar vom Fetus ausgehende, auf humoralem Wege übertragene Wachstumsimpulse sind theoretisch denkbar, im wesentlichen aber spekulativ. Auswirkungen der funktionellen Unreife der fetalen Leber oder proliferationsaktivierende Stoffe, die möglicherweise vom schnellwachsenden, fetalen Organismus freigesetzt werden, sind bisher nicht gesichert. In seiner hormonellen Regulation ist der Fetus von der Mutter weitgehend unabhängig (Fisher et al. 1969, Jost u. Picon 197o). Allerdings bleibt zu bedenken, daß über die Wirkung der Plazentaschranke in feto-maternaler Richtung noch keine gesicherten Vorstellungen bestehen (vgl. Deanesly 1966).

Zu keinem Zeitpunkt haben sich im Leberparenchym vermehrt Zellnekrosen nachweisen lassen (vgl. auch Ingerslev u. Teilum 1945, Nixon et al. 1947, Altchek 1968), ebenso fehlt jeder Hinweis auf eine toxische Zellschädigung oder metabolische Überlastung. Die Proliferationssteigerung des Leberparenchyms kann deshalb nicht als Ersatzwachstum (Bucher 1967) aufgefaßt werden, sie ist vielmehr als Antwort auf veränderte physiologische Bedingungen im Organismus dem "additional growth" (Doljanski 196o) zuzuordnen. Dieses Zusatzwachstum stellt wahrscheinlich eine Angleichung der Zellzahl an die erhöhten funktionellen Leistungen der Leber während der Schwangerschaft dar.

Die Leistungssteigerung ist, neben der Organvergrößerung (Frick 1962, Mitznegg u. Heim 1968, Wilson et al. 197o) besonders an der für die zweite Schwangerschaftshälfte ermittelten Zunahme der Zellgröße (Abb. 1) ablesbar. Die Vergrößerung der Leberepithelien (vgl. auch Orlova 1969, Hope 197o) beruht, wie bereits histochemisch nachgewiesen, nicht oder nur zum geringsten Teil auf der Einlagerung paraplasmatischer Substanzen. Sie entspricht offenbar einem vermehrten Organgehalt an Phospholipoiden und Proteinen (Bokelmann u. Scheringer 1932, Poo et al. 194o, Campbell u. Kosterlitz 1949, Beaton et al. 1954, Wilson et al. 197o;vgl. auch Souders u. Morgan 1954). Die gesteigerte Syntheserate von Plasmaproteinen, die Jordan u. Morgan (1969) an inkubierten Leberstückchen gravider Ratten nachweisen konnten, und der erhöhte RNS-Gehalt der Leber (Mitznegg u. Heim 1968, Wilson et al. 197o), der ab dem 1o. Schwangerschaftstag steil bis zum Ende der Gravidität ansteigt (Campbell u. Kosterlitz 1949) weisen auf funktionelle Momente hin. Hierzu wird eine mit fortschreitender Gravidität zunehmende diffuse Basophilie im Zytoplasma der Leberzellen in Beziehung gesetzt (Campbell u. Kosterlitz 1949 u. 1953, Wilson et al. 197o).Außer einer vermutlich vom Glykogengehalt abhängigen Auflockerung der Zellplasmaschollen sind wesentliche Veränderungen der Nukleolen und zytoplasmatischen Basophilie von uns allerdings nicht nachzuweisen gewesen. Die Erklärung dafür besteht wahrscheinlich darin, daß nur ein vermehrter Gehalt, nicht der gesteigerte Umsatz von Ribonukleoproteiden sich histologisch bemerkbar macht.

Die erhöhten Syntheseleistungen sind selbst ein Teil der anabolen Stoffwechselsituation infolge der allgemeinen hormonellen Stimulierung während der Schwangerschaft (Beaton et al. 1955, Kaplan u. Grumbach 1964, Mitznegg u. Heim 1968). Das endokrine System und das Leberparen-

chym stehen in enger Wechselbeziehung (Barzilai 1965, Carriere 1969, Samaan et al. 1969). Dabei ist neben der indirekten Hormonwirkung über die Funktionssteigerung der Zelle auch ein direkter Angriffspunkt der Hormone am Proliferationsapparat der Parenchymzellen möglich (Lit. u. Übersicht bei Carriere 1969). Die Bedeutung der Sexualhormone ist im Einzelnen allerdings noch weitgehend unklar, zumal ihre Wirkung bislang nicht von der ihrer Metaboliten und von Nicht-Steroid-Hormonen abgegrenzt werden kann (Song et al. 1969). Das Wachstums- und Schilddrüsenhormon wirken "mitogenetisch" (vgl. Bullough 1965) und erhöhen die Zahl der zweikernigen und polyploiden Zellen, im Gegensatz zu den Nebennierenrindenhormonen, die direkt in die DNS-Replikation eingreifen und teilungshemmend wirken (Carriere 1969).

Bei der graviden Ratte soll die Nebennierenrinde nach anfangs gesteigerter Tätigkeit ein Nachlassen ihrer Aktivität vom 15. Tag bis zum Ende der Gravidität kurz vor dem Werfen zeigen (Poulton u. Reece 1957). Dies könnte eine verminderte Teilungshemmung in der zweiten Schwangerschaftshälfte bedeuten und würde der auffallenden Mitosesteigerung im genannten Zeitabschnitt entsprechen. Auch die Schilddrüsenaktivität, gemessen an der absoluten Jodidaufnahme, ist erhöht und die Plasma-Clearance von T_4 beschleunigt (Galton 1968). Im Bio-Test ist eine Zunahme "wachstumsaktiver Substanzen" im Plasma bereits in früheren Schwangerschaftsstadien nachweisbar (Contopoulos u. Simpson 1957). Radioimmunologisch ist der Wachstumshormonspiegel während der Gravidität jedoch nicht erhöht, die im Tibia-Test gefundenen erhöhten Werte können ebensogut durch einen Plasmafaktor hervorgerufen werden, der nicht mit dem Wachstumshormon identisch ist (Schalch u. Reichlin 1966) und der plazentaren Ursprungs sein dürfte. Jedenfalls ist ein

Plazentahormon mit Prolactin- und Wachstumshormonwirkung bereits bekannt (Contopoulos u. Simpson 1959, Kaplan u. Grumbach 1964, Turtle et al. 1966, Jost u. Picon 197o).

Vermutlich entsteht nicht durch ein Hormon allein, sondern erst durch das Zusammenspiel mehrerer Hormone die Wirkung auf das mit einer Proliferationssteigerung reagierende Zellsystem. Die Frage nach dem genauen Wirkungsmechanismus kann nach dem heutigen Wissenstand nicht ausreichend beantwortet werden. So bleibt noch ungeklärt, ob die veränderte Stoffwechseldynamik ausreicht, das Proliferationsgeschehen zu aktivieren, oder ob vornehmlich die unmittelbare, hormonelle Stimulation den Anreiz für das hepatozelluläre Zusatzwachstum im Verlauf der Gravidität liefert.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 44 weiblichen Ratten vom 5. bis 22. Trächtigkeitstag und bei vier nichtgraviden Tieren wurde durch Teilhepatektomie Lebergewebe entnommen und histologisch untersucht.

2. Alle Tiere zeigen histologisch normales Lebergewebe. Der hepatozelluläre Fett- und Glykogengehalt schwankt in geringem Umfang unabhängig vom Schwangerschaftszeitpunkt. Die Nukleolen sind gering, aber nicht signifikant vergrößert. Wesentliche Veränderungen der zytoplasmatischen Basophilie sind nicht nachzuweisen.

3. Die mittlere Zellfläche nimmt stetig bis zum 18. Tag auf maximal 15o % zu, sie ändert sich daraufhin nicht mehr wesentlich bis zum Zeitpunkt des Partus.

4. Der mittlere Mitoseindex ist während der Schwangerschaft mit o,o42 % (± o,oo8) gegenüber dem Normalwert von o,oo8 % (± o,oo5) statistisch signifikant erhöht. Der mittlere Tageswert zeigt trotz erheblicher individueller Schwankungen innerhalb der Tagesgruppe eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schwangerschaft. Der Höchstwert von o,1o7 % (± o,o36) wird am 18. Tag erreicht, anschließend folgt ein steiler Abfall zum Wert der Kontrollgruppe. Gehäufte Mitosestörungen beruhen auf der Stellung der Leberzellen als "stabile Elemente" im Rahmen der proliferierende Systeme. Sie erklären die charakteristischen Verschiebungen des Kernmusters.

5. Zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft sind vermehrt Zellnekrosen nachzuweisen, die erhöhte Mitoserate kann daher nicht als Zeichen eines Ersatzwachstums verstanden werden. Sie ist vielmehr zusammen mit der deutlichen Zellvergrößerung Ausdruck der schwangerschaftsbedingten Mehrbelastung des Organs und definitionsgemäß dem sogenannten Zusatzwachstum zuzuordnen.

6. Die Ursache des Zusatzwachstums, das Ausdruck einer funktionellen, zellulären Leistungssteigerung ist, dürfte in der anabolen Stoffwechselsituation während der Schwangerschaft zu suchen sein. Dabei spielen offenbar neben den mütterlichen Hormonen Wirkstoffe plazentaren Ursprungs eine größere Rolle als bisher angenommen. Ungeklärt bleibt, ob die Hormonwirkung vornehmlich mittelbar über die Funktionssteigerung des Organs oder als unmittelbarer Eingriff in das Proliferationsgeschehen erfolgt.

Herrn Prof. Dr. med. H.-W. Altmann, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg und Herrn Dozent Dr. med. O. Klinge bin ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und Untersuchungsmaterials, sowie die richtungsweisenden Ratschläge zu herzlichem Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

Adamson, M.: The effects of pregnancy on the organ weights of the albino rat. Am. J. Anat. Rec. 27, 492-503 (1934).

Alfert, M., and J.J. Geschwind: The development of polysomaty in rat liver. Exp. Cell Res. 15, 230-232 (1958).

Antonek, A.: Liver-kidney interrelation in pregnancy and toxemia. Clin. Obstet. Gynec. 11, 427-505 (1968).

Altmann, H.-W.: Der Zellkernsatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen. Verh. D. Ges. Path. 30, 15-51 (1946).

--, K. Loesenke u. K. Tonenk: Über das Karyogramm der menschlichen Leber unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virchows Arch. 341, 25-101 (1966).

Amano, Y.: Changes of the levels of blood glucose during pregnancy in the rat. Jap. J. Pharm. 17, 105-114 (1967).

Antia, F.P., T.P. Khaderwala, M.C. Datta, J. Master: Liver in normal pregnancy, pre-eclampsia, and eclampsia. **Lanc. II**, 776-778 (1958).

Bade, A.C.: Beitrag über die Primärstadien der Regeneration der Leber nach Teilresektionen und die Ursache des kompensatorischen Wachstums. Virchows Arch. 337, 503-514 (1964).

Barzilai, D.: The effect of sex hormones on liver physiology and pathology. Acta hepato-splenol. 12, 1-12 (1965).

Baserga, R., F. Wiese.: The cell cycle of mammalian cells. **Int. Rev. Exp. Path. 7**, 1-30 (1969).

Beams, H.W., and R.L. King: The origin of binucleated and large mononucleated cells in the liver of the rat. **Anat. Rec. 83**, 291-297 (1942).

Beaton, G.H., J. Beare, M.M. Ryn and E.D. McHenry: Protein metabolism in the pregnant rat. J. Nutr. 54, 291-304 (1954).

--, G.H., M.M. Ryn, and E.D. McHenry: Studies on the role of growth hormone in pregnancy. Endocrinol. 57, 748-754 (1955).

Bierregel, H.G.: Untersuchungen über das Verhalten der Speicherzellkernen (Fett, Glykogen und Eiweiß) und die Kernpyknose in der Leber der weißen Maus während der Schwangerschaft. Z. Zellf. 23, 341-358 (1936).

Boxelmann, C., und W. Schweringer: Gewicht und Stickstoffgehalt der Schwangerschaftsleber und ihre Beziehung zur Frage der Arbeitshypertrophie. Arch. Gyn. 150, 247-256 (1932).

--, C., und W. Schweringer: Der Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei trächtigen Albinoratten (ein Beitrag zur Frage des Kohlenhydratstoffwechsels während der Gravidität). Arch. Gyn. 152, 562-572 (1933).

Boyne, A.W., M.J. Chalmers und D.P. Cuthbertson: Gleichgewicht und Verteilung des Stickstoffs bei der trächtigen und laktierenden Ratte. Hoppe-Seylers Zs. 295, 424-435 (1953).

Bucher, N.L.R.: Experimental aspects of hepatic regeneration. New Engl. J. Med. 277, 686-696 u. 738-746 (1967).

Bucher, O.: Das Karyogramm als Ausdruck der Zellaktivität. Verh. anat. Ges. (Jena) Suppl. ad. Anat. Anz. 1o5, 119-129 (1958).

Bullough, W.S.: Mitotic and functional homeostasis: a speculative review. Canc. Res. 25, 1683-1727 (1965).

Burt, R.L., C.A. Kimel: Carbohydrate metabolism in pregnancy. Hepatic glycogen synthesis in the rat. Am. J. Obst. Gynec. 74, 295-299 (1957).

Campbell, R.M., and H.W. Kosterlitz: Some effects of pregnancy and lactation on the liver. J. Endocr. 6, 171-183 (1949).

Campbell, R.M., J.R. Innes, and H.W. Kosterlitz: The role of hormonal and dietary factors in the formation of excess ribonucleic acid in the livers of pregnant rats. J. Endocr. 9, 52-67 (1953).

Campbell, R.M., and B.F. Fell Observations on hypertrophy of the liver in breeding ewes. Res. vet. Sci. 11, 54o-547 (197o).

Carriere, R.: Role of the thyroid gland in the control of polyploid cell formations in the rat liver. Endocrinol. 7o, 761-773 (1962).

Carriere, R.: Polyploid cell reproduction in normal adult rat liver. Exp. Cell Res. 46, 553-54o (1967).

Carriere, R.: The growth of liver parenchymal nuclei and its endocrine regulation. Int. Rev. Cytol. 25, 2o1-277 (1969).

Contopoulos, A.N., and M.E. Simpson: Increased growth promoting substance in the plasma of pregnant rats. Endocrinol. 61, 765-773 (1957).

Contopoulos, A.N., a. M.E. Simpson: Growth-promoting activity of pregnant rat plasma after hypophysectomy and after thyroidectomy. Endocrinol. 64, 1o23-1o31 (1959).

Craig, J.M.: The etiology of liver necrosis in rats following administration of progesterone late in pregnancy. Lab. Invest. 19 I, 49-54 (1968).

Daoust, R., and R. Cantero: The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminoazobenzene (DAB). Can. Res. 19, 757-762, (1959).

Daoust, R., and F. Molnar: Cellular populations and mitotic activity in preneoplastic liver parenchyma. Proc. Am. Ass. Canc. Res. 4, 13 (1963).

Davidson, J.N., and C. Waymouth: Tissue nucleic acids. The nucleic acid and nucleotide content of liver tissue. Biochem. J. 38, 379-385 (1944).

Deanesly, R.: The endocrinology of pregnancy and foetal life. In: Marshall's Physiology of Reproduction, Vol. III, ed. by A.S. Parkes. Longmans, Green a. Co., London-New York-Toronto. 891-1o63 (1966).
Dietel, H.: Das Bild der Leber in der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. Gynäk. 128, 127-162 (1947).
Dietel, H.: Leberveränderungen bei trächtigen Ratten nach Progesterongaben. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 952-955 (1962).
Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 6. Aufl., Geigy, Basel (196o).
Doljanski, F.: The growth of the liver with special reference to mammals. Int. Rev. Cytol. 1o, 217-241 (196o).
Eckstein, P., S. Zuckermann: Changes in the accessory reproductive organs of the nonpregnant female. In: Marshall's Physiology of Reproduction, Vol. I Part I, ed. by A.S. Parkes. Longmans, Green a. Co., London-New York-Toronto. 543-654 (196o).
Ehrenbrand, F., J.H. Scharf, u. T. Burckhart: Zur Kenntnis der synchronen Morphokinese von Nebennierenrinde und Leber. Acta neuroveg. 17, 63-76 (1958).
Elert, R.: Die Ursachen der Glykogenverarmung während der Schwangerschaft. Arch. Gyn. 176, 418-442 u. 661-685 (1949).
Farber, N.A., D.M. Braginskii, E.M. Zamanskaya, and G.G. Tsertsvadze: Biochemical factors of the blood in pregnancy. Akuš. Ginek. (Mosk.) 9, 25-31 (1966).
Fisher, D.A., W.D. Odell, C.J. Hobel, and R. Garza: Thyroid function in the term fetus, Pediatrics 44, 526-535 (1969).
Folley, S.J., and A.L. Greenbaum: Changes in the arginase and alkaline phosphatase contents of the mammary gland and liver of the rat during pregnancy, lactation and mammary involution. Biochem. J. 41, 261-269 (1947).
Franke, H.: Manuskript und Vortrag. Stilfibel für Mediziner. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969).
Frick, H.: Über den Einfluß der Gravidität auf die Gewichte innerer Organe. Verh. anat. Ges. (Jena) 58, 247-257 (1962).
Friedberg, V.: Die Leberfunktion in der Schwangerschaft. Acta hepatosplenol. 7, 214-229 (196o).
Friedberg, V.: Über die Bedeutung der Leberfunktionsprüfungen in der Schwangerschaft. Gebh. Frauenheilk. 22, 1o9-122 (1962).
Fuchs, U., E. Wudke und G. Eisenreich: Die Häufigkeit von Mitosen in der Leber trächtiger Mäuse und Ratten. Zbl. allg. Path. 1o4, 225-227 (1963).
Galton, V.A.: Thyroxine metabolism and thyroid function in the pregnant rat. Endocrinol. 82, 282-29o (1968).
Gershbein, L.L.: Pregnancy and liver regeneration in partial hepatectomiced rats. Proc. Soc. Exp. Biol.

Med. 99, 716 (1958).
Gonzalez-Angulo, A., R. Aznar-Ramos, H. Mårquez-Monter, G. Bierzwinsky and J. Martinez-Manautou: The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. I. Normal pregnancy and trophoblastic growth. Acta end. 65, 193-2o6 (197o).
Gru, J.U., S. Muñoz-Delgado, R.M. Restrepo: Biopsias de higado y pruebas de función hepática en toxemias del embarazo. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. 9, 149-159 (1959).
Hagermann, D.D.: Metabolism of tissue from pregnant, diabetic rats in vitro. Endocrinol. 7o, 88-94 (1962).
Harding, H.R., F. Rosen, and CH.A. Nichol: Effects of pregnancy on several cortisol-responsive enzymes in rat liver. Am. J. Physiol. 211, 1361-1365 (1968).
Herring, P.T.: The effect of pregnancy upon the size and weight of some of the organs of the body. Brit. Med. J. 2, 886 (192o).
Hevesy, G.: Diurnale Variation biologischer Vorgänge. Ark. Kemi 23, 57-67 (1965).
Higgins, G.M., and R.M. Anderson: Experimental pathology of the liver. Arch. Path. 12, 186-2o2 (1931).
Hofbauer, J.: Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Z. Geburtsh. Gynäk. 61, 2oo-274 (19o8).
Holmgren, H.: Studien über 24-Stundenrhythmische Variationen des Darm-, Lungen- und Leberfettes. Acta Med. scand. Suppl. 74 (1936).
Holmquist, A.G.: Beiträge zur Kenntnis der 24-stündigen Rhythmik der Leber. Z. mikr. anat. Forsch. 25, 3o-43 (1931).
Hope, J.: Stereological analysis of the ultrastructure of liver parenchymal cells during pregnancy and lactation. J. Ultrastruct. Res. 33, 292-3o5 (197o).
Hytten, F.E.: Physiological changes in early pregnancy, J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 1193-1197 (1968).
Ingerslev, M., and G. Teilum: Biopsy studies on the liver in pregnancy. Acta obst. gyn. scand. 25, 339-376 (1945).
Jordan, S.M., and E.H. Morgan: Plasma protein synthesis by tissue slices from pregnant and lactating rats. Biochem. Biophy. A. 174, 373-379 (1969).
Jost, A., and L. Picon: Hormonal control of fetal development and metabolism. Adv. Metabol. Disord. 4, 123-184 (197o).
Kaplan, S.L., and M.M. Grumbach: Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone - like and prolactin - like activities. J. clin. Endocr. 24, 8o-1oo (1964).
Kelly, L.S., A.H. Payne, M.R. White a. H.B. Jones: The effect of neoplasia or pregnancy on the tissue desoxypentosenucleic acid. Canc. Res. 11, 694-696 (1951).
Klinge, O.: Altersabhängige Beeinträchtigung der Zell-

vermehrung in der regenerierenden Rattenleber. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 1, 342-345 (1968).
Klinge, O.: Probleme der Leberregeneration. Aktuelle Hepatologie, Beiheft der Zeitschrift Acta hepato-splenol., 12-22 (1969).
Kosterlitz, H.W., a. R.M. Campbell: Composition and structure of liver cell in pregnancy. Nature 16o, 676-677 (1947).
Kovalenko, N.Ya.: Histochemical and biometric indices of the state of intact and regenerated liver in gravid rats. Eksp. Chir. Anest. (Mosk.) 13, 5-9 (1968).
Lanman, J.T.: Fetal-maternal endocrinology in late pregnancy. In: Physiology of prematurity, ed. by Lanman, N.Y., 11-79 (1957).
Leduc, E.H.: Mitotic activity in the liver of the mouse during inanition followed by refeeding with different levels of protein. Am. J. Anat. 84, 397-429 (1949).
McKay, D.G., and H. Kannitz: Studies of the generalized Shwartzmann reaction induced by diet. VI Effects of pregnancy on lipid composition of serum and tissues. Metabolism. 12, 99o-995 (1963).
McKellar, M.: The postnatal growth and mitotic activity of the liver of the albino rat. Am. J. Anat. 85, 263-3o8 (1949).
Mitznegg, P., und F. Heim: Anabolismus und Schwangerschaft. Arch. Gyn. 2o6, 437-449 (1968).
Montreuil-Langlois, M., et M. Capron: Etude de la teneur en acide désoxyribonucléique des noyaux hépatique chez la souris au cours de la gestation. C.R. Soc. biol. 16o, 2242-2245 (1966).
Morgan, A.F., and C.E. White: Utilization of carotene and vitamin A by hyperthyroid and pregnant rats. J. Am. diet. Ass. 26, 569-574 (195o).
Müller, O., C. Jerusalem und H. von Meyersbach: Die Ultrastruktur der physiologischen Tagesschwankungen in Leberzellen von Ratten. Z. Zellf. 69, 438-451 (1966).
Newton, W.H.: Changes in the maternal organism during pregnancy. In: Marshall's Physiology of Reproduction, Vol. ed. by A.S. Parkes. Longmans, Green and Co., London-New York-Toronto. 442-495 (1958).
Nicol, T., D.L.J. Bilbey, L.M. Charles, J.L. Cordingley and B. Vernon-Roberts: Oestrogen, the natural stimulant of body defence. J. Endocr. 3o, 277-291 (1964).
Nixon, W.C., E.S. Egeli, W. Laqueur, and O. Yahya: Icterus in pregnancy. A clinical-pathological study including liver-biopsy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 54, 642-652 (1947).
Orlova, J.J.: Changes in the size of rat liver cells and their nuclei during pregnancy. Bull. exp. Biol. Med. (USSR) 67, 117-119 (1969).
Palo, A. de, e J. Stoppelli: La biopsia epatica in gravidanza. Atti Soc. reg. Ostet. Ginec. 9, 137-142

(1960).
Paschkis, K.E., and A. Cantarow: Pregnancy, tumor growth, and liver regeneration. Canc. Res. 18, 1060-1066 (1958).
Perez, V., S. Gorodish, F. Casavilla, C. Maruffo: Ultrastructure of human liver at the end of normal pregnancy. Am. J. Obst. Gynec. 110, 428-431 (1971).
Peters, J.M., C.J. Krijnen and E.M. Boyd: Role of concepta in the production of hypertrophy and hydration of maternal body organs in the third week of pregnancy in albino rats. J. Reprod. Fertil. 14, 235-242 (1967).
Peters, R.: Mitosehäufigkeit in der Rattenleber in Abhängigkeit von der Tageszeit, dem Gewicht der Tiere und der Ernährung. Z. Nat.forsch. 17b, 164-168 (1962 a).
Peters, R.: Die Mitoseaktivität in der regenerierenden Leber von Ratten in Abhängigkeit von der Außentemperatur. Z. Nat.forsch. 17b, 169-172 (1962 b).
Poo, L.J., W. Lew, D.D. Lee and T. Addis: Protein anabolism in the organs and tissues of pregnant rats at different levels of protein consumption. J. Nutr. 19, 505-515 (1940).
Post, J., and J. Hoffmann: Changes in the replication times and patterns of the liver cell during the life of the rat. Exp. Cell Res. 36, 111-123 (1964).
Poulton, B.R., u. R.P. Reece: The activity of the pituitary-adrenal cortex axis during pregnancy and lactation. Endocrinol. 61, 217-225 (1957).
Rathgen, G.H., W. Baumann, C. Schümichen und V. Friedberg: Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel in der Leber während der Gestation. Arch. Gyn. 208, 353-372 (1970).
Samaan, N.A., J.T. Bradbury, C.P. Goplerund: Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancy. Am. J. Obst. Gynec. 104, 781-794 (1969).
Schalch, D.S., a. S. Reichlin: Plasma growth hormone concentration in the rat determined by radioimmunoassay: influence of sex, pregnancy, lactation, anesthesia, hypophysectomie and extracellar pituitary transplants. Endocrinol. 79, 275-280 (1966).
Schneider, D.: DNS-Synthese und Proliferationsumfang als Funktion des Alters in Niere und Leber von Ratten. Autoradiographische Untersuchungen mit H^3 - Thymidin. Inaug. Diss. Würzburg (1970).
Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. 4rd Ed., Blackwell Scientific Publ., Oxford (1968).
Shibata, H., Minoru-Mizuta, and B. Combes: Hepatic glucuronyl transferase activity and bilirubin Tm in pregnancy in the rat. Am. J. Physiol., 211, 967-970 (1966).
Song, C.S., A.B. Rifkind, P.N. Gillette, A. Kappas: Hormones and the liver. The effect of estrogens, progestins, and pregnancy on hepatic function. Am.J. Obst. Gynec. 105, 813-847 (1969).

Souders, H., and A.F. Morgan: Weight and composition of organs during the reproductive cycle in the rat. Am. J. Physiol. 191, 1-7 (1957).
Stamler, F.W.: Toxemia of pregnancy induced by progesterene in the rat. Fed. Proc. 2o, 4o8 (1961).
Steiner, J.W., Z.M. Perz, and L.B. Taichmann: Cell population dynamics in the liver. Exp. Mol. Path. 5, 146-181 (1966).
Stöcker, E.: Autoradiographische Untersuchungen zum zellulären Proliferationsstoffwechsel im Parenchym von Leber und Niere der Ratte. Acta histochem. Suppl. VIII, 2o5-228 (1968).
—, E. Teubner u. G. Rosenbusch: Die DNS-Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere der Ratte. Verh. Dt. Ges. Path. 48, 295-299 (1964).
Székely, J.A., und W. Fritzsch: Die Serumaktivität der Transaminasen (SGOT, SGPT) und der Lactatdehydrogenase (SLDH) in der normalen Schwangerschaft und unter der Geburt. Zbl. Gynäk. 91, 1169-1174 (1969).
Talarico, K.S., D.D. Feller, and E.D. Neville: Mitotic response to various dietary conditions in the normal and regenerating rat liver. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 381-384 (1971).
Teir, H., and K. Ravanti: Mitotic activity and growth factors in the liver of the white rat. Exp. Cell Res. 5, 5oo-5o7 (1953).
Tindall, V.R., and J.M. Beazley: An assessment of changes in liver function during normal pregnancy-using a modified bromsulphthalein test. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth: 72, 717-737 (1965).
Tóth, F.: Die Wirkungen von Progesteron und Progesteroiden auf Leber und Nieren. Z. Geburtsh. Gynäk. 162, 152-159 (1964).
Tschermak-Woess, E.: Endomitose. In Hdb. allgem. Path. II, 2/I, 569-625, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (197o).
Turtle, J.R., P. Beck, a. W.H. Daughaday: Purification of human placental lactogen. Endocrinol. 79, 187-19o (1966).
Wilson, R., B.A. Doell, W. Groger, J. Hope, and J.B.M. Gellatly: The physiology of liver enlargement. In Metabolic aspects of food safety, 363-418. Ed. F.J.C. Roe, Blackwell, Oxford and Edinbourgh (197o).

Lebenslauf

Am 3.11.1943 wurde ich, Manfred Georg Blinzler, als erster Sohn des Landwirts Georg Blinzler und seiner Ehefrau Katharina, geb. Gremer, in Kronach geboren.

In die Volkschule trat ich 1949 ein und besuchte ab 1954 die Oberrealschule Kronach. Nach dem Abitur 1963 begann ich mein Studium an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Technischen Universität Berlin. Seit dem Wintersemester 1964 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, wo ich am 16.12.1970 das medizinische Staatsexamen bestand. Während meiner Studienzeit war ich als studentischer Vertreter in verschiedenen Gremien der Universität Würzburg tätig.

Am 31.12.1970 heiratete ich Fräulein Waltraud Schwarzmeier aus Kronach.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen- und Chirurgischen Universitätsklinik und am Staatlichen Gesundheitsamt Würzburg. Die Bestallung als Arzt wurde mir vom Bayerischen Innenministerium zum 25. Mai 1972 erteilt. Seither bin ich als Assistent an den Städtischen Krankenanstalten Düren tätig.

Düren, 4. Oktober 1972

Manfred Blinzler